

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-320629
(P2002-320629A)

(43) 公開日 平成14年11月5日 (2002.11.5)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーム (参考)
A 6 1 F 2/02		A 6 1 F 2/02	4 C 0 9 7
A 6 1 M 29/02		A 6 1 M 29/02	4 C 1 6 7

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2001-128663(P2001-128663)	(71) 出願人	000109543 テルモ株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
(22) 出願日	平成13年4月26日 (2001.4.26)	(72) 発明者	名倉 裕晶 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内
		F ターム (参考)	4C097 BB01 EE03 EE07 EE08 EE11 FF01 4C167 AA46 CC08 DD01 GG02 GG42 GG43

(54) 【発明の名称】 体内埋め込み医療材料および体内埋め込み医療器具

(57) 【要約】

【課題】 血管等の傷害部位に直接適用することが可能であり、なおかつ平滑筋細胞の増殖を確実に抑制し、血管等の再狭窄を防止することができる体内埋め込み医療材料、およびそれを用いた体内埋め込み医療器具を提供する。

【解決手段】 オールトランスレチノイン酸を含有する生体適合性材料もしくは生分解性材料で構成されていることを特徴とする体内埋め込み医療材料、および、前記体内埋め込み医療材料と、前記体内埋め込み医療材料を保持する保持体とを備えている体内埋め込み医療器具。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 オールトランスレチノイン酸を含有する生体適合性材料もしくは生分解性材料で構成されていることを特徴とする体内埋め込み医療材料。

【請求項2】 前記生体適合性材料が、アクリルアミド類もしくはアクリレート類であることを特徴とする請求項1に記載の体内埋め込み医療材料。

【請求項3】 前記生分解性材料が、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸とグリコール酸の共重合体、ポリヒドロキシ酪酸のいずれかであることを特徴とする請求項1に記載の体内埋め込み医療材料。

【請求項4】 請求項1～3のいずれかに記載の体内埋め込み医療材料と、前記体内埋め込み医療材料を保持する保持体とを備えていることを特徴とする体内埋め込み医療器具。

【請求項5】 前記体内埋め込み医療材料と前記保持体との間に、アンダーコート層を有することを特徴とする請求項4に記載の体内埋め込み医療器具。

【請求項6】 前記体内埋め込み医療材料の外側にトップコート層を有することを特徴とする請求項4に記載の体内埋め込み医療器具。

【請求項7】 前記保持体が、ステントであることを特徴とする請求項4～6のいずれかに記載の体内埋め込み医療器具。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、血管、胆管、気管、食道、尿道などの生体内の管腔に生じた狭窄部の改善に使用される体内埋め込み医療材料およびそれを用いた体内埋め込み医療器具に関する。

【0002】

【従来の技術】 ステントは、血管あるいはその他の生体内の管腔に生じた狭窄部を拡張させた状態に維持するための管状の器具であり、例えば経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の狭窄部の改善に用いられている。PTCAの場合、バルーンで狭窄部を拡張させた後、金属製のメッシュ構造からなるステントを留置することで再狭窄率を低下させることに成功したが、ステント留置後も、20%前後の割合で再狭窄が認められ、再狭窄の問題は依然として解決していない。

【0003】 再狭窄が起こる原因は、以前より様々な説が考えられているが、現在は、ステントを留置した後、ステント周囲の血管平滑筋細胞のフェノタイプが収縮型から合成型へ変化し、ステント内腔側へ遊走・増殖することによって内膜肥厚が起こり、その結果再狭窄が起こるという考え方が主流である。

【0004】 そこで、この平滑筋細胞の遊走・増殖を抑制し得る薬剤を、ステントに搭載することによって、再狭窄を予防する検討が種々なされている。

【0005】 上記薬剤の具体的な例としては、特表平9

－503488号公報にタキソールが、特開平9－56807号公報にマイトマシシC、アドリアマイシン、ゲニステイン、チルフォスチンが、また、特表平11－500635号公報にサイトカラシンが、それぞれ開示されている。

【0006】 一方、レチノイン酸の一種であるオールトランスレチノイン酸は、これまで主に、にきび治療薬として使用されてきたが、最近、血管平滑筋細胞の増殖抑制に関係する効果がある事が報告されている（Hesheng Ou, et al., Circulation Research 87 881-887 (2000), Joseph M., et al., Circulation Research 87 355-362 (2000)）。

【0007】 オールトランスレチノイン酸の血管平滑筋細胞の増殖抑制に対する効果の確かな原因は未だ分かっていないが、現在のところ細胞表面に存在するレチノイン酸レセプターを介してアポトーシスを誘導することによって細胞を死滅させていると考えられている。例えば、上記Heshengらの文献では、ラットの血管平滑筋細胞に濃度0.00002Mのオールトランスレチノイン酸を適用することで、アポトーシスを誘導させ細胞死を起こさせることが示されている。

【0008】 しかし、これらの血管平滑筋細胞の増殖抑制に関係する効果は培養系での結果に留まっており、臨床においてオールトランスレチノイン酸を用いて血管平滑筋細胞の増殖を抑制し、再狭窄を防止する手段は未だ得られていない。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】 そこで、本発明の目的は、血管等の傷害部位に直接適用することが可能であり、なおかつ平滑筋細胞の増殖を確実に抑制し、血管等の再狭窄を防止することができる体内埋め込み医療材料、およびそれを用いた体内埋め込み医療器具を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】 このような目的は、下記（1）～（7）の本発明により達成される。

【0011】 （1）オールトランスレチノイン酸を含有する生体適合性材料もしくは生分解性材料で構成されていることを特徴とする体内埋め込み医療材料。

【0012】 （2）前記生体適合性材料が、アクリルアミド類もしくはアクリレート類であることを特徴とする（1）に記載の体内埋め込み医療材料。

【0013】 （3）前記生分解性材料が、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸とグリコール酸の共重合体、ポリヒドロキシ酪酸のいずれかであることを特徴とする（1）に記載の体内埋め込み医療材料。

【0014】 （4）（1）～（3）のいずれかに記載の体内埋め込み医療材料と、前記体内埋め込み医療材料を

保持する保持体とを備えていることを特徴とする体内埋め込み医療器具。

【0015】(5) 前記体内埋め込み医療材料と前記保持体との間に、アンダーコート層を有することを特徴とする(4)に記載の体内埋め込み医療器具。

【0016】(6) 前記体内埋め込み医療材料の外側にトップコート層を有することを特徴とする(4)に記載の体内埋め込み医療器具。

【0017】(7) 前記保持体が、ステントであることを特徴とする(4)～(6)に記載の体内埋め込み医療器具。

【0018】

【発明の実施の形態】初めに、本発明の体内埋め込み医療材料について説明する。

【0019】本発明の体内埋め込み医療材料は、オルトランスレチノイン酸を含有する生体適合性材料もしくは生分解性材料で構成されている。

【0020】生体適合性材料は、本質的に血小板が付着し難く、組織に対しても刺激性を示さず、オルトランスレチノイン酸の溶出が可能なものであれば特に限定されないが、例えば、ポリアクリルアミド等のアクリルアミド類、ポリブチルメチルアクリレート等のアクリレート類などが挙げられ、中でもオルトランスレチノイン酸の保持能力が優れているポリブチルメチルアクリレートが特に好ましい。

【0021】生分解性材料は、生体内で酵素的、非酵素的に分解され、分解産物が毒性を示さず、オルトランスレチノイン酸の放出が可能なものであれば特に限定されないが、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸とグリコール酸の共重合体、ポリヒドロキシ酪酸、ポリリンゴ酸、ポリ α -アミノ酸、コラーゲン、ラミニン、ヘパラン硫酸、フィブロネクチン、ヒトロネクチン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸などが挙げられ、中でも長期間にわたってオルトランスレチノイン酸を放出することが可能であるポリ乳酸が特に好ましい。

【0022】本発明の体内埋め込み医療材料においては、前記生体適合性材料もしくは前記生分解性材料がオルトランスレチノイン酸を含有している。含有の様態は、特に限定されず、オルトランスレチノイン酸が生体適合性材料もしくは生分解性材料中に均一または不均一に存在していてもよく、また局所的に存在していても良いが、オルトランスレチノイン酸の平滑筋細胞の増殖を抑制する作用を大きくするためには、生体適合性材料もしくは生分解性材料の血管等の傷害部位に接触する部分にオルトランスレチノイン酸が均一に分散していることが好ましい。

【0023】本発明の体内埋め込み医療材料の製造方法は、特に限定されない。例えば、生分解性材料としてポリ乳酸を用いる場合は、ポリ乳酸をジクロロエタンに溶解した溶液と、オルトランスレチノイン酸をエタノー

ルに溶解した溶液とを混合した後、これを高速で攪拌した水中に滴下することによって、オルトランスレチノイン酸が均一に分散した状態で含有されているポリ乳酸の微粒子を製造することができ、その後水洗いすることによって本発明の体内埋め込み医療材料を得ることができる。

【0024】本発明の体内埋め込み医療材料の使用方法は、血管等の傷害部位に直接適用する方法であれば、特に限定されない。例えば、本発明の体内埋め込み医療材料をその表面に設けたカテーテルやバルーンを用いて、狭窄部を拡張させた後の傷害部位に直接塗布する方法、本発明の体内埋め込み医療材料を設けた保持体を狭窄部を拡張させた後の傷害部位に留置する方法等が挙げられる。

【0025】本発明の体内埋め込み医療材料を設けたカテーテルやバルーンを用いて直接塗布する方法は、ステント等の保持体を留置するのが困難である複雑な病変部を治療するのに好適である。本発明の体内埋め込み医療材料を設けた保持体を留置する方法は、血管全体が収縮して血管内腔が狭小化する血管リモデリングに対して好適に使用される。

【0026】本発明の体内埋め込み医療材料は、オルトランスレチノイン酸が、生体適合性材料もしくは生分解性材料に含有されているので、血管等の傷害部位に直接適用することができる。

【0027】オルトランスレチノイン酸が生体適合性材料に含有されている場合は、オルトランスレチノイン酸が生体適合性材料の外表面から溶出することによって、オルトランスレチノイン酸が血管等の傷害部位に直接放出されるので、平滑筋細胞の増殖を確実に抑制し、再狭窄を防止することが可能である。また、オルトランスレチノイン酸を生体適合性材料の内部にまで分散させることにより、オルトランスレチノイン酸の徐放性を持たせることができ、これによってオルトランスレチノイン酸を長期間、少しずつ持続的に放出させることができる。

【0028】また、オルトランスレチノイン酸が生分解性材料に含有されている場合は、生分解性材料が分解されることによって、オルトランスレチノイン酸が血管等の傷害部位に直接放出されるので、平滑筋細胞の増殖を確実に抑制し、再狭窄を防止することが可能である。また、オルトランスレチノイン酸を生分解性材料の内部にまで分散させることにより、オルトランスレチノイン酸の徐放性を持たせることができ、これによってオルトランスレチノイン酸を長期間、少しずつ持続的に放出させることができる。

【0029】次に、本発明の体内埋め込み医療器具について説明する。

【0030】本発明の体内埋め込み医療器具は、上述した本発明の体内埋め込み医療材料と、前記体内埋め込み

医療材料を保持する保持体とを備える。

【0031】本発明の保持体は、体内埋め込み医療材料を保持することができ、血管等の管腔内に安全に留置することができれば、その材料、形状、大きさ等を特に限定されない。

【0032】保持体の材料は、例えば、各種無機化合物、各種有機化合物、およびこれらの複合材料等が挙げられる。

【0033】無機化合物としては、例えば、ステンレス鋼、Ni-Ti合金、タンタル等の各種金属材料やセラミックス等が挙げられる。有機化合物としては、例えば、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート等が挙げられる。

【0034】保持体の形状は、血管等の管腔内に安定して留置するに足る強度を有するものであれば特に限定されない。例えば、無機化合物のワイヤーや有機化合物の繊維で構成される網状体で構成される円筒状等の任意の形状や、細孔を有した無機化合物や有機化合物で構成される円筒形状が好適に挙げられる。

【0035】また、本発明の体内埋め込み医療器具は、ステント、カテーテル、バルーン、血管補綴材、人工血管等を保持体とすることができ、中でも、保持体がステントであるのが好ましい態様の一つである。

【0036】ステントは、例えばコイル状、網筒状の形状とすることができる。また、バルーン拡張タイプ、自己拡張タイプのいずれであってもよく、剛性ステント、屈曲性ステントのいずれであってもよい。また、ステントの大きさは適用箇所に応じて適宜選択すれば良い。通常、内径は1.0〜3.0mm、長さは5〜50mmが好ましい。

【0037】体内埋め込み医療材料の保持の態様は、特に限定されないが、血管等の傷害部位へ運搬する際の安定性、傷害部位での留置した状態での安定性等の点で、体内埋め込み医療材料と保持体とが一体化しているのが好ましい。

【0038】体内埋め込み医療材料と保持体とを一体化する方法は、特に限定されない。例えば、体内埋め込み医療材料を構成する生分解性材料にポリ乳酸を用いる場合は、ポリ乳酸をジクロロエタンに溶解した溶液と、オルトトランスレチノイン酸をエタノールに溶解した溶液とを混合した後、この混合した溶液をステント等の保持体の表面に噴霧して一体化させる方法が挙げられる。

【0039】また、ポリ乳酸をジクロロエタンに溶解した溶液をステント等の保持体の表面に噴霧してポリ乳酸と保持体を一体化した後、その保持体にオルトトランスレチノイン酸をエタノールに溶解した溶液を噴霧して、ポリ乳酸中にオルトトランスレチノイン酸を含有させても良い。

【0040】また、保持体に予めアンダーコート層を設

けた後、体内埋め込み医療材料と一体化させても良い。このようなアンダーコート層を設けることにより、保持体と体内埋め込み医療材料との結合性を上げることができる。アンダーコート層の材料は、特に限定されないが、例えばバリレン、カーバイド、DLC、シリコンカーバイド、カーボン等が挙げられる。

【0041】また、体内埋め込み医療材料の外側にトップコート層を設けても良い。このようなトップコート層を設けることにより、オルトトランスレチノイン酸が血管等の傷害部位に放出される際の、放出速度を制御することが可能となる。トップコート層の材料は、特に限定されないが、例えばシリコン等が挙げられる。

【0042】これらの方法により得られた本発明の体内埋め込み医療器具は、血管等の傷害部位に直接留置して用いることができる。この時の留置の方法は、特に限定されず、例えばバルーンカテーテルを用いる方法等が挙げられる。

【0043】さらに、本発明の体内埋め込み医療器具は、体内埋め込み医療材料を保持する保持体を備えているので、体内埋め込み医療材料を長期間、安定的に血管等の傷害部位に適用することができ、オルトトランスレチノイン酸を長期間、傷害部位に放出することができる。

【0044】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明する。なお、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

【0045】1. 体内埋め込み医療器具の製造

（実施例1）オルトトランスレチノイン酸5mgをエタノール1mlに溶解した溶液と、ポリ乳酸40mgをジクロロエタン4mlに溶解した溶液とを混合した。そして、この混合した溶液を、直径50μmのステンレスワイヤーを編むことによって作製した内径2mm、長さ1cmの円筒径のメッシュステントに噴霧して、オルトトランスレチノイン酸を含有するポリ乳酸とメッシュステントとを一体化させ、本発明の体内埋め込み医療材料とそれを保持する保持体とを備える本発明の体内埋め込み医療器具を得た（図1および図2）。

【0046】（比較例1）エタノール1mlと、ポリ乳酸40mgをジクロロエタン4mlに溶解した溶液とを混合した。そして、この混合した溶液を、直径50μmのステンレスワイヤーを編むことによって作製した内径2mm、長さ1cmの円筒径のメッシュステントに噴霧して、ポリ乳酸とメッシュステントとを一体化させた。

【0047】2. ウサギ腸骨動脈バルーン擦過による血管傷害モデルを用いた治療効果についての試験

Kbs: JWウサギ3匹の筋肉内に、ケタミン30mg/kgとキシラジン3mg/kgを投与して、麻酔を行った。そして、左右両大腿動脈を組織より剥離し、耳動脈よりヘパリンを約150U/kg導入した。その

後、X線透視下にて、セルディンガー法により、予めガイドワイヤを装填したPTCAバルーンを血管内に挿入して腸骨動脈近位部まで運び、腸骨動脈近位部でバルーンを規定圧まで拡張させた。そして、バルーンを拡張させたままの状態で腸骨動脈遠位部まで押し進め、血管内を擦過させた。尚、このバルーンによる擦過は3回繰り返し実施した。また、バルーンによる擦過は、一匹のウサギにつき、左右腸骨動脈の両血管を行った。バルーンを血管より抜去した後、大腿動脈を結紮し、3層縫合した。そして、その後2週間、1%コレステロール添加食をウサギに給餌し続けて、腸骨動脈内に内膜肥厚を誘導した。血管を擦過させて2週間経った後、再び筋肉内にケタミン30mg/kgとキシラジン3mg/kgを投与して、麻酔を行った。そして、右総頸動脈を組織より剥離し、耳介動脈よりヘパリンを約150U/kg導入した。その後、セルディンガー法により、予めガイドワイヤを装填したPTCAバルーンを血管内に挿入して腸骨動脈遠位部まで運び、腸骨動脈遠位部でバルーンを規定圧まで拡張させた。そして、バルーンを拡張させたままの状態で腸骨動脈近位部まで引き、血管内を擦過させた。尚、この時もバルーンによる擦過は3回繰り返し実施した。続いて、実施例1で得られた、オールトランスレチノイン酸を含有するポリ乳酸と一体化させたメッシュステントを右腸骨動脈に導入し、留置した。さらに、比較例1で得られた、ポリ乳酸と一体化させたメッシュステントを左腸骨動脈に導入し、留置した。そして、ステント留置後4週間、0.5%コレステロール添加食をウサギに給餌し続けた。メッシュステントを留置して4週間経った後、左頸動脈から血管造影カテーテルを挿入し、左右腸骨動脈を造影して状態を確認した。その後、腹部を開腹して腹部大動脈を露出させた。そして、頸動脈シースラインより2U/mlのヘパリン加生理食塩水による灌流を開始し、同時に腹部大動脈を切除して脱血死させた。ヘパリン加生理食塩水による全身灌流後、10%中性緩衝ホルマリン液にて全身を灌流し、標的血管を固定した。そして、固定した資料を定法に従い樹脂包埋し病理切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。さらに、これを光学顕微鏡による観察に供し、内膜厚を測定した。

【0048】3. 結果

比較例1で得られた、ポリ乳酸と一体化させたメッシュステントを留置した左腸骨動脈の内膜厚は $65.4 \pm 11.4 \mu\text{m}$ ($n=3$)であったのに対し、実施例1で得られた、オールトランスレチノイン酸を含有するポリ乳酸と一体化させたメッシュステントを留置した右腸骨動脈の内膜厚は $8.9 \pm 3.5 \mu\text{m}$ ($n=3$)であった。この結果

より、オールトランスレチノイン酸をポリ乳酸に含有させることによって、有意 ($p < 0.05$) に血管内膜の肥厚を抑制できることが確認された。

【0049】

【発明の効果】以上述べたように、本発明の体内埋め込み医療材料は、オールトランスレチノイン酸を含有する生体適合性材料もしくは生分解性材料で構成されていることを特徴とするため、血管等の傷害部位に直接適用することが可能であり、なおかつ平滑筋細胞の増殖を確実に抑制し、血管等の再狭窄を防止することができる。

【0050】また、前記生体適合性材料が、アクリルアミド類もしくはアクリレート類であることを特徴とする場合は、生体内に対して優れた安全性を示す。

【0051】また、前記生分解性材料が、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸とグリコール酸の共重合体、ポリヒドロキシ酪酸のいずれかであることを特徴とする場合は、生体内に対して優れた安全性を示すと共に、長期間にわたってオールトランスレチノイン酸を放出することが可能である。

【0052】さらに、本発明が前記体内埋め込み医療材料と、前記体内埋め込み医療材料を保持する保持体とを備えていることを特徴とする場合は、体内埋め込み医療材料を長期間、安定的に血管等の傷害部位に留置することが可能であるため、オールトランスレチノイン酸を確実に傷害部位に放出することができる。

【0053】また、前記体内埋め込み医療材料と前記保持体との間に、アンダーコート層を有することを特徴とする場合は、保持体と体内埋め込み医療材料との結合性を上げることができる。

【0054】また、前記体内埋め込み医療材料の外側にトップコート層を有することを特徴とする場合は、オールトランスレチノイン酸が血管等の傷害部位に放出される際の、放出速度を制御することが可能となる。

【0055】さらに、前記保持体が、ステントであることを特徴とする場合は、生体埋め込み医療材料を血管等の傷害部位に確実に固定することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の血管内治療用器具の一態様を示す側面図である。

【図2】本発明の血管内治療用器具の一態様を示す断面図である。

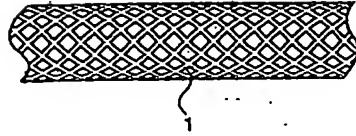
【符号の説明】

- 1 保持体（メッシュステント）
- 2 生分解性材料（ポリ乳酸）
- 3 オールトランスレチノイン酸

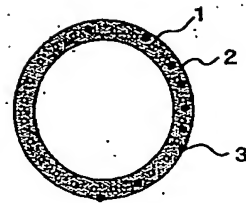
(6)

特開2002-320629

【図1】



【図2】



BEST AVAILABLE COPY